

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
25 août 2005 (25.08.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2005/078129 A3**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : C12Q 1/68

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2005/050083

(22) Date de dépôt international :  
10 février 2005 (10.02.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
0450257 12 février 2004 (12.02.2004) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
BIOMERIEUX [FR/FR]; Chemin de l'Orme, F-69280  
Marcz L'Etoile (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BRION,  
Aurélien [FR/FR]; 20 rue du Recret, F-69670 Vaugneray  
(FR). LEISSNER, Philippe [FR/FR]; 49 rue Hector  
Berlioz, F-69009 Lyon (FR). BERARD, Cécile [FR/FR];  
8/10 rue Pierre Corneille, F-69006 Lyon (FR).

(74) Mandataire : DENJEAN, Frédérique; Chemin de  
l'Orme, F-69280 Marcy L'Etoile (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,

CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,  
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,  
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre  
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,  
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,  
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US  
seulement

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale  
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont re-  
çues

(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale: 10 novembre 2005

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: THROMBOSIS DIAGNOSIS/PROGNOSIS METHOD

(54) Titre : PROCEDE POUR LE DIAGNOSTIC/PRONOSTIC D'UNE THROMBOSE

(57) Abstract: An *in vitro* thrombosis diagnosis/prognosis method comprising the steps of (A) extracting nucleic material from a biological sample; (B) using at least one pair of amplification primers to produce amplicons of at least one nucleic material target sequence; and (C) using at least one detection probe to detect the presence of said amplicons; wherein the primer pair of step (B) includes at least one amplification primer with at least 10 nucleotide units of a nucleotide sequence selected from SEQ ID NO 1, 3 to 8, 15 and 16.

(57) Abrégé: L'invention concerne un procédé *in vitro* pour le diagnostic/pronostic d'une thrombose comprenant les étapes suivantes : A - on extrait le matériel nucléaire d'un échantillon biologique, B - on utilise au moins une paire d'amorces d'amplification pour obtenir des amplicons d'au moins une séquence cible du matériel nucléaire C - on utilise au moins une sonde de détection pour détecter la présence desdits amplicons caractérisé en ce que, lors de l'étape B, ladite paire d'amorce comprend au moins une amorce d'amplification comprenant au moins 10 motifs nucléotidiques d'une séquence nucléotidique choisie parmi SEQ ID N° 1 ; 3 à 8, 15 et 16.

WO 2005/078129 A3

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR2005/050083

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 C12Q1/68

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C12Q

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, Sequence Search, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 02/46476 A (ABBOTT LAB) 13 juin 2002 (2002-06-13)	1,6,11
Y	* regarde spécialement SEQ ID NO:14 * abrégé page 25; revendication 7	2,4,5,7, 9,10
X	WO 97/32040 A (STIRLING DAVID ; LUDLAM CHRISTOPHER ARMSTRONG (GB); ROYAL INFIRMARY OF) 4 septembre 1997 (1997-09-04)	6,11,12
Y	* regarde spécialement l'amorce no.3 de la revendication 34 * abrégé page 32, ligne 24; revendication 34	1,7,10
	----- -/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

\*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

\*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

\*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

\*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

\*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 septembre 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

14/09/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Knehr, M

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR2005/050083

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 02/20837 A (GARDNER REBECCA ; PYROSEQUENCING AB (SE); EKSTROEM BJOERN (SE); UNIV L) 14 mars 2002 (2002-03-14)	6,11,12
Y	* regarde spécialement amorce A008RP * abrégé page 55, ligne 37	1,7,10
X	US 6 335 184 B1 (REYES ANTONIO AREVALO ET AL) 1 janvier 2002 (2002-01-01) abrégé * regarde spécialement SE ID NO:57 * colonne 45	6,12
Y	REITSMA P H ET AL: "USE OF THE DIRECT RNA AMPLIFICATION TECHNIQUE NASBA TO DETECT FACTOR V LEIDEN, A POINT MUTATION ASSOCIATED WITH APC RESISTANCE" BLOOD COAGULATION & FIBRINOLYSIS, RAPID COMMUNICATIONS, OXFORD, OXFORD, GB, vol. 7, no. 6, 1996, pages 659-663, XP000879262 ISSN: 0957-5235 * regarde spécialement page 660, colonne 2, paragraphe 3 ('primer 2'), et page 661, colonne 1, paragraphe 2 ('wild-type probe') * le document en entier	1,2,4,5, 7,9,10
A	SEVALL J S: "FACTOR V LEIDEN GENOTYPING USING REAL-TIME FLUORESCENT POLYMERASE CHAIN REACTION" MOLECULAR AND CELLULAR PROBES, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 14, no. 4, 2000, pages 249-253, XP009003590 ISSN: 0890-8508 le document en entier	
A	WO 95/21938 A (RIJKS UNIVERSITEIT LEIDEN ; BERTINA ROGIER MARIA (NL); REITSMA PIETER) 17 août 1995 (1995-08-17) abrégé * regarde spécialement amorce P2 * page 47, ligne 16 - ligne 27; exemple 3; tableau 5	

-/--

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2005/050083

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	<p>UGOZZOLI L A ET AL: "Four-color multiplex 5' nuclease assay for the simultaneous detection of the factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutations"</p> <p>MOLECULAR AND CELLULAR PROBES, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB,</p> <p>vol. 18, no. 3, juin 2004 (2004-06), pages 161-166, XP004506539</p> <p>ISSN: 0890-8508</p> <p>le document en entier</p>	1-3,5,6, 8,10-12
P,X	<p>EP 1 398 388 A (OGHAM GMBH)</p> <p>17 mars 2004 (2004-03-17)</p> <p>* regarde spécialement SEQ ID NO:36 *</p> <p>le document en entier</p>	1,2

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Deposition internationale No

PCT/FR2005/050083

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0246476	A	13-06-2002	CA 2426346 A1 EP 1330549 A2 JP 2004523221 T WO 0246476 A2	13-06-2002 30-07-2003 05-08-2004 13-06-2002
WO 9732040	A	04-09-1997	AU 1889797 A WO 9732040 A2	16-09-1997 04-09-1997
WO 0220837	A	14-03-2002	AU 8430801 A CA 2421857 A1 EP 1322782 A2 WO 0220837 A2 JP 2004508055 T US 2005084851 A1	22-03-2002 14-03-2002 02-07-2003 14-03-2002 18-03-2004 21-04-2005
US 6335184	B1	01-01-2002	US 6027923 A US 2004091923 A1 CA 2167840 A1 CN 1127533 A EP 0710296 A1 JP 9500539 T WO 9503432 A1	22-02-2000 13-05-2004 02-02-1995 24-07-1996 08-05-1996 21-01-1997 02-02-1995
WO 9521938	A	17-08-1995	AT 166110 T AT 206765 T AU 690644 B2 AU 1809195 A CA 2159907 A1 DE 69502451 D1 DE 69502451 T2 DE 69523179 D1 DE 69523179 T2 DE 696325 T1 DK 696325 T3 DK 807691 T3 WO 9521938 A1 EP 0696325 A1 EP 0807691 A2 ES 2090001 T1 ES 2166948 T3 FI 954855 A GR 96300034 T1 GR 3027579 T3 JP 3163105 B2 JP 8509383 T JP 3439458 B2 JP 2001242170 A PT 807691 T US 6558913 B1 US 6518016 B1 US 5910576 A	15-05-1998 15-10-2001 30-04-1998 29-08-1995 17-08-1995 18-06-1998 24-09-1998 15-11-2001 06-06-2002 29-08-1996 01-03-1999 04-02-2002 17-08-1995 14-02-1996 19-11-1997 16-10-1996 01-05-2002 17-11-1995 30-06-1996 30-11-1998 08-05-2001 08-10-1996 25-08-2003 07-09-2001 29-04-2002 06-05-2003 11-02-2003 08-06-1999
EP 1398388	A	17-03-2004	DE 10237073 A1 EP 1398388 A2	19-02-2004 17-03-2004

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR2005/050083

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C12Q1/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, Sequence Search, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/46476 A (ABBOTT LAB) 13 June 2002 (2002-06-13)	1,6,11
Y	* regarde spécialement SEQ ID NO:14 * abstract page 25; claim 7	2,4,5,7, 9,10
X	WO 97/32040 A (STIRLING DAVID ; LUDLAM CHRISTOPHER ARMSTRONG (GB); ROYAL INFIRMARY OF) 4 September 1997 (1997-09-04)	6,11,12
Y	* regarde spécialement l'amorce no.3 de la revendication 34 * abstract page 32, line 24; claim 34	1,7,10
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 September 2005

Date of mailing of the international search report

14/09/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Knehr, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2005/050083

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/20837 A (GARDNER REBECCA ; PYROSEQUENCING AB (SE); EKSTROEM BJOERN (SE); UNIV L) 14 March 2002 (2002-03-14)	6,11,12
Y	* regarde spécialement amorce A008RP * abstract page 55, line 37	1,7,10
X	----- US 6 335 184 B1 (REYES ANTONIO AREVALO ET AL) 1 January 2002 (2002-01-01) abstract * regarde spécialement SE ID NO:57 * column 45	6,12
Y	----- REITSMA P H ET AL: "USE OF THE DIRECT RNA AMPLIFICATION TECHNIQUE NASBA TO DETECT FACTOR V LEIDEN, A POINT MUTATION ASSOCIATED WITH APC RESISTANCE" BLOOD COAGULATION & FIBRINOLYSIS, RAPID COMMUNICATIONS, OXFORD, OXFORD, GB, vol. 7, no. 6, 1996, pages 659-663, XP000879262 ISSN: 0957-5235 * regarde spécialement page 660, colonne 2, paragraphe 3 ('primer 2'), et page 661, colonne 1, paragraphe 2 ('wild-type probe') * the whole document	1,2,4,5, 7,9,10
A	----- SEVALL J S: "FACTOR V LEIDEN GENOTYPING USING REAL-TIME FLUORESCENT POLYMERASE CHAIN REACTION" MOLECULAR AND CELLULAR PROBES, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 14, no. 4, 2000, pages 249-253, XP009003590 ISSN: 0890-8508 the whole document	
A	----- WO 95/21938 A (RIJKS UNIVERSITEIT LEIDEN ; BERTINA ROGIER MARIA (NL); REITSMA PIETER) 17 August 1995 (1995-08-17) abstract * regarde spécialement amorce P2 * page 47, line 16 - line 27; example 3; table 5  ----- -/--	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR2005/050083

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	UGOZZOLI L A ET AL: "Four-color multiplex 5' nuclease assay for the simultaneous detection of the factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutations" MOLECULAR AND CELLULAR PROBES, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 18, no. 3, June 2004 (2004-06), pages 161-166, XP004506539 ISSN: 0890-8508 the whole document	1-3,5,6, 8,10-12
P,X	EP 1 398 388 A (OGHAM GMBH) 17 March 2004 (2004-03-17) * regarde spécialement SEQ ID NO:36 * the whole document	1,2



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/050083

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0246476	A	13-06-2002	CA 2426346 A1 EP 1330549 A2 JP 2004523221 T WO 0246476 A2	13-06-2002 30-07-2003 05-08-2004 13-06-2002
WO 9732040	A	04-09-1997	AU 1889797 A WO 9732040 A2	16-09-1997 04-09-1997
WO 0220837	A	14-03-2002	AU 8430801 A CA 2421857 A1 EP 1322782 A2 WO 0220837 A2 JP 2004508055 T US 2005084851 A1	22-03-2002 14-03-2002 02-07-2003 14-03-2002 18-03-2004 21-04-2005
US 6335184	B1	01-01-2002	US 6027923 A US 2004091923 A1 CA 2167840 A1 CN 1127533 A EP 0710296 A1 JP 9500539 T WO 9503432 A1	22-02-2000 13-05-2004 02-02-1995 24-07-1996 08-05-1996 21-01-1997 02-02-1995
WO 9521938	A	17-08-1995	AT 166110 T AT 206765 T AU 690644 B2 AU 1809195 A CA 2159907 A1 DE 69502451 D1 DE 69502451 T2 DE 69523179 D1 DE 69523179 T2 DE 696325 T1 DK 696325 T3 DK 807691 T3 WO 9521938 A1 EP 0696325 A1 EP 0807691 A2 ES 2090001 T1 ES 2166948 T3 FI 954855 A GR 96300034 T1 GR 3027579 T3 JP 3163105 B2 JP 8509383 T JP 3439458 B2 JP 2001242170 A PT 807691 T US 6558913 B1 US 6518016 B1 US 5910576 A	15-05-1998 15-10-2001 30-04-1998 29-08-1995 17-08-1995 18-06-1998 24-09-1998 15-11-2001 06-06-2002 29-08-1996 01-03-1999 04-02-2002 17-08-1995 14-02-1996 19-11-1997 16-10-1996 01-05-2002 17-11-1995 30-06-1996 30-11-1998 08-05-2001 08-10-1996 25-08-2003 07-09-2001 29-04-2002 06-05-2003 11-02-2003 08-06-1999
EP 1398388	A	17-03-2004	DE 10237073 A1 EP 1398388 A2	19-02-2004 17-03-2004